

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

N°

1083

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Bernard VALLEE

né le 28 Décembre 1931 à Paris XIV°

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

SYNDROMES DE CUSHING ASSOCIÉS A DES TUMEURS
EXTERIORISÉES DE L'HYPOPHYSE.

Président: Mr. de GENNES, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

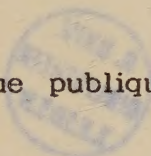
PAR

Bernard VALLÉE

né le 28 Décembre 1931 à Paris XIV°

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :



SYNDROMES DE CUSHING ASSOCIÉS A DES TUMEURS
EXTERIORISÉES DE L'HYPOPHYSE.

Président: Mr. de GENNES, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V°



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale.	JAYLE (M. F.)
» » (Prof: à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof: à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
» » (Prof: à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
	N.
	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	N.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
	SOULIÉ (P.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (C.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DAVID (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	GARCIN (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	N.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	N.
Clinique urologique (Cochin)	GIROUD (A.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
» (Prof: à titre personnel)	SÈZE (S. de)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	VERNE (J.)
Histologie	

		MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
» » (Prof ^r à titre personnel)		DEPARIS (M.)
Médecine du Travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIÉDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)		FA8QUELLE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
» (Prof ^r à titre personnel)		BRUMPT (L. G.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
» (Prof ^r à titre personnel)		LAURENCE (G.)
Pathologie exotique.		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée.		MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale.		MILLIEN (P.)
Pathologie respiratoire		TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales		BOUDIN (G.)
Pharmacologie		CHEYMOL (J.)
» (Prof ^r à titre personnel)		LÉVY (Mlle J.)
Physiologie		BINET (L.)
» (Prof ^r à titre personnel)		BARGETON (D.)
» » » »		PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale		LEPAGE (F.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
» (Prof ^r à titre personnel)		DJOURNO (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale		LÉGER (L.)
Thérapeutique		CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

		MM.
Anatomie.	{	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^l e P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anatomie pathologique . .	{	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Anesthésiologie.	{	VOURC'H (G.)
Bactériologie.	{	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale. . . .	{	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOWSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports . . .	{	PLAS (F.)
Carcinologie.	{	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie. .	{	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	{	LEBOUX-LEBARDE (G.)
Hématologie	{	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie.	{	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) CORNET (A.)
Hydrologie	{	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (M ^{me} L.)
Hygiène.	{	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Maladies infectieuses . . .	{	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine légale.	{	ALBAHARY (C.)
Médecine du travail. . . .	{	LHERMITTE (F.)
Neurologie.	{	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Obstétrique	{	

	MM.
Ophthalmologie.	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie.	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie.	CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie chirurgicale . .	
Pathologie exotique . . .	SCHNEIDER (J.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHT (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MAGREZ (G.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pathologie expérimentale .	
Pathologie médicale. . . .	

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	JOSEPH (R.)	Pneumo phthisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (G.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROSSIER (A.)		
Pharmacologie	BOISSIER (J.)	Stomatologie	GERNÉA (P.)
	LECHAT (P.)		CHAPUT (M ^{me} A.), m. c. agr.
Physiologie	DEJOURS (P.)		GRELLET (M.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	pr. s. ch.		LAMOTTE (M.)
	KELLERSHOHN	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique ophtalmologique .	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
	AMELINE (A), pr. s. ch.	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
	HUGUIER (J.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
	OLIVIER (G.)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
	PADOVANI (P.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	POILLEUX (F.)	Médecine légale	GAULTIER
Clinique médicale.	ROUX (M.)		
	VERNE (J.-M.)		
	DOMART (A.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté . .	M. LENA (J.)
Secrétaires	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	M ^{lle} DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Mes Parents

A Ma Femme

A Nos Enfants

A Ma Famille

A Notre Maître, Monsieur le Professeur L. de GENNES

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

En témoignage de reconnaissance pour
le très grand honneur qu'il nous a fait en
acceptant la présidence de cette Thèse.

A Notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé H. BRICAIRE

Médecin des Hôpitaux de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur de
nous confier ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici la mo-
deste preuve de notre très respectueux et
reconnaissant attachement.

A Monsieur le Docteur J. LEPRAT

Assistant des Hôpitaux de Paris

En reconnaissance pour l'intérêt qu'il
nous a témoigné et le très précieux concours
qu'il nous a apporté dans l'élaboration de
ce travail.

A Nos Maîtres de l'Externat :

Monsieur le Professeur BROCC (in memoriam)

Monsieur le Professeur OMBREDANNE

Monsieur le Professeur R. COUVELAIRE

Monsieur le Docteur A. RAVINA

Monsieur le Professeur Agrégé A. MEYER

Monsieur le Docteur ANTONELLI

Monsieur le Professeur Agrégé Cl. de GAUDART D'ALLAINES

A Mes Maîtres des Hôpitaux privés de Paris :

Monsieur le Professeur Agrégé A. MOULONGUET

Monsieur le Docteur M. CHARTIER

A Mes Collègues et Amis

SYNDROMES DE CUSHING ASSOCIES A DES TUMEURS

EXTERIORISEES DE L'HYPOPHYSE

P L A N

I) Introduction.

Définition des tumeurs extériorisées.

Historique.

Plan d'étude.

II) Présentation des observations de la littérature.

A) Tumeurs découvertes après surrénalectomie pour syndrome de Cushing.

a) Résumé des observations.

b) Analyse des différents éléments de ces observations :

- fréquence
- pigmentation
- symptomatologie locale
- étude anatomique
- conclusion

B) Tumeurs découvertes avant toute action sur les surrénales.

a) Résumé des observations

b) Analyse des différents éléments.

- fréquence
- chronologie d'installations des 2 syndrômes, tumoral et endocrinien
- symptomatologie périphérique (Pigmentation
- symptomatologie tumorale : (endocriniens
 - signes cliniques
 - " radiologiques
 - " biologiques
- étude anatomique.

III) Discussion des observations :

A) Considérations d'ordre pratique :

- valeur de certains symptômes : pigmentation hyperaldostéronisme

B) Considérations d'ordre physio-pathologique

IV) Conclusion

INTRODUCTION

Un cas de tumeur hypophysaire, accompagné secondairement d'un syndrome d'hypercorticisme métabolique nous a donné l'occasion de rechercher les observations publiées comportant cette association.

Les tumeurs extériorisées se traduisent sur le plan clinique par une symptomatologie locale : il s'agit le plus souvent de troubles oculaires, parfois de névralgies faciales ou de céphalées hypophysaires typiques, plus rarement de signes d'hypertension intra-cranienne, voire de troubles des fonctions indiquant une souffrance hypothalamique (signes tardifs, sans valeur diagnostique, mais intervenant dans la notion d'extériorisation).

Les modifications de la selle turcique en sont l'expression radiologique.

Cette définition élimine les adénomes hypophysaires basophiles microscopiques, sans retentissement clinique ou radiologique, découvertes d'autopsie et présents dans la moitié environ des cas de Cushing.

Par contre, l'association d'une tumeur hypophysaire manifeste et d'un syndrome de Cushing est considérée par la majorité des auteurs comme exceptionnelle.

Mais il faut observer :

- que cette opinion concerne surtout les tumeurs malignes, prouvées histologiquement, ce qui correspond à un cadre plus étroit que celui des tumeurs extériorisées
- d'autre part, que dans tous les cas de Cushing par hyperplasie bilatérale des surrénales, la recherche des signes hypophysaires et en particulier la radiologie du crâne n'a pas toujours été systématique, comme il apparaît dans certaines observations.

Rappelons en effet, qu'après avoir, avec Cushing, rendu l'adénome basophile hypophysaire responsable de la maladie, on eut tendance à minimiser par la suite le rôle de l'hypophyse, au profit de l'hyperfonctionnement exclusif des surrénales.

En dépit de ces restrictions, le nombre de cas que nous avons pu retrouver s'établit aux environs de quarante. Et il est intéressant de noter que le cas original de Cushing (le premier de la série initiale), était dû à une tumeur hypophysaire ayant entraîné céphalées, signes oculaires et hypertension intra-cranienne, et qu'un autre cas de cette série initiale concernait également une tumeur extériorisée.

Les observations s'en sont d'ailleurs multipliées ces dernières années, avec l'apparition d'une catégorie nouvelle, de tumeurs hypophysaires découvertes après surrénalectomie pour syndrome de Cushing.

On voit donc le double intérêt qui s'attache à l'étude de ces tumeurs hypophysaires extériorisées :

- intérêt pratique, qui réside dans le dépistage de ces tumeurs dont la fréquence ne doit pas être considérée comme négligeable.
- et théorique, contribuant à revaloriser dans une certaine mesure le rôle de l'hypophyse dans la maladie de Cushing.

C'est pourquoi, après avoir résumé les observations de la littérature, en les classant en deux groupes, et après avoir étudié les principaux traits cliniques et biologiques qui leur sont communs, tant du point de vue du syndrome endocrinien qu'en ce qui concerne la symptomatologie hypophysaire, nous envisagerons quelques problèmes pratiques et physiopathologiques posés par l'association : tumeur hypophysaire - syndrome de Cushing.

PRESENTATION DES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

I) TUMEURS DECOUVERTES APRES SURRÉNALECTOMIE POUR CUSHING

Siebenmann (1955)

Femme de 27 ans.

Surrénalectomie subtotale pour syndrome de Cushing.

Un an plus tard, une pigmentation addisonienne se développe, accompagnant une récursive transitoire du syndrome.

Une nouvelle crise d'hypercorticisme survient l'année suivante, avec cette fois des signes de compression chiasmatique, des accès de faim et de soif intenses.

La radiologie du crâne est normale.

La malade mourut après exérèse de la surrénale restante.

L'autopsie montra un adénome hypophysaire mixte s'étendant hors de la selle, au-dessous du cerveau.

Glenn (1958)

Sexe, âge ?

Trois ans après surrénalectomie subtotale pour syndrome de Cushing, apparition brutale d'ophtalmoplégie droite, avec hémianopsie bitemporale et diabète insipide. La radiographie montra un agrandissement de la selle turcique (non constaté auparavant).

L'intervention mit en évidence un adénome basophile hémorragique.

(le cas est rapporté sans autres **détails**).

Kernohan et Sayre (1956)

Surrénalectomie partielle bilatérale pour syndrome de Cushing; amélioration du point de vue endocrinien, mais plus tard, développement rapide d'un adénome chromophobe.

Cette tumeur s'étendait en avant dans l'orbite et en arrière dans la fosse postérieure, et avait envahi quelques nerfs craniens.

La radiothérapie fut inefficace.

(pas d'autres détails).

Montgomery, Welbourn et coll. 2 cas (1959)

I) Fille de 15 ans

Surrénalectomie bilatérale subtotale en Octobre 1954 pour syndrome de Cushing typique.

18 mois après l'opération apparaît une pigmentation foncée, persistante malgré corticothérapie, en même temps que des névralgies faciales.

En Octobre 1957 la radiographie montre un agrandissement de la selle turcique.

Trois mois plus tard, la malade meurt des effets locaux d'un carcinome basophile : signes terminaux d'hémorragie intra-orbitaire, d'HIC et coma.

II) Femme de 34 ans.

Syndrome de Cushing réagissant bien à une surrénalectomie bilatérale subtotale (Août 1955).

Pigmentation généralisée 6 mois après l'opération.

Des modifications de la selle turcique (agrandissement, érosion des clinoides postérieures) conduisent à l'hypophysectomie enlevant un adénome basophile.

Bonnes suites opératoires :

la pigmentation disparut mais un diabète insipide s'installa.

Rees and Bayliss (1959)

Homme de 28 ans

Surrénalectomie bilatérale subtotale en Novembre 1953, pour un syndrome de Cushing apparu depuis 6 mois.

2 mois plus tard, pigmentation de la muqueuse buccale.

Récidive des symptômes d'hypercorticisme après 2 ans, accompagnés de céphalées bitemporales intermittentes ; la pigmentation a augmenté.

Deuxième intervention sur la surrénale restante hypertrophiée en Mars 1956.

Au mois de Juin 1957, on trouve un taux d'ACTH plasmatique à 38 m.u./100 ml.

Enfin en Juin 1958, soit plus de 5 ans après le début, une tumeur hypophysaire devient manifeste : signes oculaires (diplopie, hémianopsie bitemporale incomplète), agrandissement de la selle turcique aux RX, élévation de la partie antérieure du 3ème ventricule à la pneumo-encéphalographie.

Août 1958 : ablation d'un adénome basophile sans preuve de malignité.

Salassa et coll. (Mayo Clinic) (1959) 3 cas.

I) Femme de 21 ans.

Syndrome de Cushing datant de trois ans.

Traitements antérieurs : radiothérapie hypophysaire, à 2 reprises au cours des 2 années précédentes.

Pas de modifications de la selle turcique au 1er examen.

Surrénalectomie bilatérale subtotalaire en 2 temps (en 1947), suivie d'une bonne rémission du syndrome dans les 6 mois.

Mais une pigmentation addisonienne modérée se développe.

En 1952, soit 5 ans après, récurrence légère du syndrome de Cushing ; la pigmentation est intense : cutanée et muqueuse (buccale).

Un an plus tard l'état de la malade nécessite l'ablation de la surrénale restante hypertrophiée.

La radio du crâne montre alors une légère "expansion" du plancher et du côté gauche de la selle.

Guérison du syndrome de Cushing, mais la pigmentation persiste et en 1957, on trouve un agrandissement, une érosion de la selle, avec signes d'extension au sinus sphénoïdal. Champs visuels normaux.

Le traitement par radio-cobalt n'amène pas de changements radiologiques ni de la pigmentation.

II) Femme de 28 ans.

Cushing de moyenne gravité, de 1 à 2 ans.

Au 1er examen, les champs visuels sont normaux, la radio montre seulement une décalcification de la selle.

Surrénalectomie totale en Septembre 1950.

Guérison du syndrome de C., mais au bout de 6 mois une pigmentation modérée apparaît, bientôt intense, rebelle au traitement cortisonique.

En Mai 1955, céphalées et signes oculaires (diplopie, ptosis, parésie du III droit) viennent témoigner d'un processus tumoral confirmé par la radio : agrandissement et érosion de la selle turcique ; la cobaltothérapie amène une amélioration transitoire.

3 ans plus tard, aggravation des troubles oculaires : paralysie des III, IV, V, et VI droits, tandis que les signes radiologiques se majorent.

En Septembre 1958, exérèse d'un adénome chromophile envahissant le sinus caverneux droit. La pigmentation est sensiblement diminuée, les paralysies s'améliorent en 3 mois.

III) Femme de 42 ans.

Surrénalectomie bilatérale subtotalaire en Août 1952 pour sévère syndrome de Cushing évoluant depuis 3 ans.

Radiologie du crâne normale avant l'intervention.

En 1955, survient une récurrence du Cushing accompagnée d'une mélanodermie cutanée et buccale modérée.

Les champs visuels et la radio du crâne sont normaux.

En Juin 1956, exérèse de la surrénale restante hypertrophiée.

Un an plus tard, la pigmentation a augmenté, la radio montre un agrandissement de la selle avec décalcification (champs visuels normaux).

Radiothérapie hypophysaire : un an après, selle turcique inchangée, amélioration légère de la pigmentation.

Cassidy (1960)

Fille de 13 ans.

Syndrôme de Cushing datant de 1 an, avec selle turcique normale au premier examen. Surrénalectomie subtotale bilatérale en décembre 1955.

Un an après, récurrence du Cushing. (Champs visuels normaux).

La surrénalectomie est complétée en Juin 1957. On cesse le traitement substitutif 2 mois plus tard, mais apparaît une pigmentation Addisonienne typique et une insuffisance surrénale que l'on peut de nouveau compenser. Néanmoins, la pigmentation cutanéomuqueuse se pérennise.

En Juin 1959, cette pigmentation est l'élément le plus frappant du tableau clinique et la selle turcique est modifiée.

Une recherche d'ACTH plasmatique est négative. Après une tentative de radiothérapie hypophysaire, l'hypophysectomie ramène un adénome chromophile.

Pas d'amélioration de la pigmentation.

Nelson et coll. 2 cas détaillés (1960)

I) Femme de 33 ans.

Syndrôme de Cushing datant de six mois avec diabète important.

Au premier examen : champs visuels normaux, selle turcique considérée comme "à la limite de la normale en ce qui concerne sa taille".

En Septembre 1954, surrénalectomie bilatérale suivie d'une bonne rémission du Cushing en 2 mois.

Une pigmentation cutanée est notée en Janvier 1956, qui se généralise et s'intensifie l'année suivante, tandis que des troubles oculaires apparaissent (diminution de l'acuité visuelle, hémianopsie bitemporale).

La radiologie montre une destruction de la lame quadrilatère et des clinoides postérieures (Sept. 1957).

A l'intervention, tumeur hémorragique (adénome chromophile).

Cette tumeur produisait de grandes quantités d'ACTH et de MSH, comme en témoignent les taux plasmatiques trouvés avant l'opération.

L'exérèse suivie de radiothérapie d'appoint entraîna la disparition de la pigmentation en 5 mois ; les champs visuels devinrent presque normaux.

II) Homme de 26 ans.

Surrénalectomie en Nov. 1955 pour syndrome de Cushing progressivement développé depuis 5 ans.

Après l'opération une pigmentation brunâtre se développe.

A l'occasion d'un bilan endocrinien en 1958 (Cushing pratiquement guéri, sauf HTA), on trouve une augmentation de volume de la selle turcique. (normale en 1955).

Champs visuels normaux

Radiothérapie hypophysaire : 7 mois après la pigmentation était inchangée.

Un taux d'ACTH plasmatique élevé a été trouvé (avant et après la radiothérapie).

III) Six autres cas non détaillés sont étudiés en fonction de la production d'ACTH. Tous présentaient une augmentation de volume de la selle turcique, après surrénalectomie, alors qu'elle était normale avant l'opération (pour 5 malades radiographiés)

Nous arrivons donc à un total de 12 malades présentant une tumeur hypophysaire découverte après surrénalectomie pour syndrome de Cushing par hyperplasie des surrénales ; 9 ont été vérifiés anatomiquement ; 3 cas non vérifiés peuvent être utilisés néanmoins en raison de leur aspect radiologique caractéristique.

On peut vraisemblablement y ajouter les 6 observations non détaillées de Nelson qui comportent une augmentation de volume de la selle turcique.

ANALYSE DES PRINCIPAUX ELEMENTS DE CES OBSERVATIONS.

I) Fréquence

On manque de statistiques d'ensemble pour situer la fréquence de ces tumeurs hypophysaires par rapport au nombre de malades ayant subi une surrénalectomie pour syndrome de Cushing.

D'autre part, il n'est pas entré dans la pratique courante, tout au moins jusqu'à ces dernières années, de compléter le bilan postopératoire de ces malades par des examens orientés vers la recherche d'une tumeur hypophysaire.

Dans une étude faite à la Mayo Clinic, sur un total de 122 maladies de Cushing avec hyperplasie bilatérale des surrénales ayant fait l'objet d'un contrôle radiologique de la selle turcique en pré- et postopératoire, Salassa signale 12 cas de tumeur hypophysaire, dont 3 seulement découvertes après surrénalectomie.

Ce pourcentage peut paraître faible, mais l'auteur conclut lui même qu'il est impossible de se prononcer sur les risques réels de la surrénalectomie quant au développement ultérieur d'une tumeur hypophysaire.

En effet, eu égard au caractère relativement récent de cette intervention pour syndrome de Cushing, le recul manque pour évaluer la proportion des tumeurs hypophysaires pouvant survenir dans ces cas, celles-ci ne s'extériorisant en moyenne que de 1 à 8 ans après l'opération.

2) Les signes locaux traduisant l'extériorisation du processus tumoral sont généralement précédés par une mélanodermie de type Addisonien.

Cette pigmentation est ainsi décrite par la plupart des auteurs, comme le premier signe apparaissant après la surrénalectomie (Montgomery, Rees and Bayliss, Salassa, Cassidy, Siebenmann, Nelson).

Elle est constante, signalée dans toutes les observations sauf dans les 2 cas non détaillés rapportés par Glenn, Kernohan et Sayre.

Pigmentation brunâtre, débutant quelques semaines à quelques mois après l'opération, au niveau de la cicatrice opératoire, des plis, des vergetures, elle s'étend rapidement aux parties découvertes où elle restera prédominante, et se généralise en quelques mois. Elle est rarement d'apparition plus tardive, 1 ou 2 ans après la surrénalectomie.

C'est une pigmentation intense, très foncée dans la plupart des cas, intéressant la peau et les muqueuses (buccale en particulier).

Les circonstances qui accompagnent l'apparition de cette mélanodermaie sont variables: elle peut s'observer au décours d'une crise d'insuffisance surrénale, ou même lorsque le déficit surrénalien est bien compensé, voire après récidive du syndrome d'hypercorticisme.

Signe précoce, constant et souvent remarquable par son intensité, la pigmentation a donc une importante valeur symptomatique. Il faut toutefois rappeler qu'une pigmentation discrète est souvent notée après surrénalectomie: elle intéresse les cicatrices opératoires, en général de façon transitoire. Mais elle ne cède pas toujours rapidement à la corticothérapie et il peut être difficile de l'éliminer.

On ne saurait donc retenir la pigmentation qu'en tant qu'élément essentiel d'orientation vers une tumeur hypophysaire. Elle sera d'autant plus suspecte qu'elle survient chez un malade bien compensé, ou qu'elle persiste sous traitement cortisonique.

3) Le syndrome local est celui qui accompagne toute tumeur hypophysaire.

A) Signes directs, par compression ou extension touchant les éléments adjacents à l'hypophyse :

a) Au premier plan se placent les signes oculaires (6 observations sur 12) :

- atteinte subjective de la vision due soit à une baisse de l'acuité visuelle, soit à une hémianopsie bitemporale, de toutes façons signe de souffrance optochiasmatique ; l'altération des champs visuels étant le plus souvent retrouvée (5 fois).

- Diplopie, paralysie des oculomoteurs sont peut être moins fréquents (3 fois) mais tout aussi évocateurs, troubles unilatéraux, traduisant l'extension de la tumeur au sinus caverneux. (Salassa trouve à l'atteinte des oculomoteurs des caractères particuliers sur lesquels nous reviendrons).

b) On peut rapprocher de ces troubles par atteinte directe des formations nerveuses attenantes à l'hypophyse, les névralgies faciales, cervicales, oculaires et auriculaires observées dans certains cas (Montgomery I)

- Isolés, ou plus ou moins diversement associés selon les cas, ces symptômes sont généralement les plus précoces (inauguraux dans 4 observations).

c) Quoique rarement observés dans cette série (2 fois) la céphalée de type hypophysaire (bitemporale ou frontale intermittente) n'en constitue pas moins un signe précoce et révélateur, survenant une fois un an avant les troubles oculaires, les accompagnant dans l'autre cas. Isolée, elle n'a de valeur qu'en l'absence de récidive du syndrome de Cushing.

d) Des signes qu'on peut rapporter à une souffrance hypothalamique ont été signalés dans une observation : il s'agit des accès de faim et de soif intenses, qui dans le cas publié par Siebenmann accompagnèrent

les premiers troubles chiasmatiques. L'autopsie montra d'ailleurs une tumeur soulevant la base du cerveau.

(Peut être la polyuro-polydipsie si fréquente dans ces observations a-t-elle dans certains cas une signification autre que diabétique et relève-t-elle d'une origine hypothalamique). Nous reverrons ce problème.

B) Telle est la symptomatologie locale pouvant venir révéler, après surrenélectomie pour Cushing, une néo-formation hypophysaire. Mais celle-ci se passe souvent de manifestations cliniques (5 fois sur II).

De toutes façons, seule la radio permet d'en faire la preuve.

4) Signes radiologiques.

Dans tous les cas publiés, la tumeur se traduit radiologiquement par des modifications de la selle turcique.

Ces modifications sont variables :

- la plus fréquente est l'agrandissement de la selle dans son ensemble (7 fois)
- l'érosion du plancher, de la lame quadrilatère, des apophyses clinoides postérieures, pouvant aller jusqu'à la destruction, est un peu moins fréquemment observée (4 fois) isolément ou en association avec l'augmentation de volume de la selle.

Au total, grosse valeur symptomatique de la radiologie :

- dans tous les cas où la vérification anatomique a pu être faite (à l'autopsie ou à l'intervention), elle a montré l'existence d'une tumeur hypophysaire.

La radio fut en défaut une seule fois (Siebenmann), bien que l'autopsie ait trouvé une tumeur (adénome mixte) s'étendant hors de la selle turcique. Dans un autre cas (Montgomery I), une volumineuse tumeur put se

développer en dehors de la selle sans grosses modifications radiologiques.

- Parfois, la radiologie du crâne peut permettre d'apprécier l'extension du processus tumoral : par la pneumoencéphalographie, qui montra dans le cas rapporté par Rees et Bayliss une élévation de la partie antérieure du 3ème ventricule.

Ou bien à des examens répétés, elle montre un agrandissement des diamètres de la selle, indiquant le développement progressif de la tumeur.

5) Signes biologiques

Certains auteurs ont recherché l'ACTH plasmatique après la surrénalectomie. Dans les cas où cette recherche a été faite, et qui ont vu ultérieurement se développer une tumeur hypophysaire, elle a presque toujours été positive, à des taux élevés.

Il en était ainsi dans tous les cas signalés par Nelson et coll. : taux d'ACTHémie important, supérieur à celui qu'on peut observer chez les Addisoniens, non influencé par l'hydrocortisone (à l'inverse de ce qui se passe chez l'Addisonien) ; taux supérieur également à celui qu'on peut trouver chez les malades surrénalectomisés (en l'absence de tumeur hypophysaire).

Rees et Bayliss ont aussi mis en évidence un taux élevé d'ACTH plasmatique, un an après une 2ème intervention sur les surrénales, un an avant l'extériorisation de la tumeur hypophysaire.

Par contre, l'ACTH plasmatique n'a pu être détecté par Cassidy.

Les autres observations n'en font pas mention. En définitive, il semble qu'il faille attacher une valeur importante à la recherche de l'ACTH dans le plasma après surrénalectomie pour Cushing. Mais les dosages en sont encore imparfaits, ce qui en restreint l'intérêt sur le plan pratique.

6) En conclusion, il existe seulement 2 éléments spécifiques de ces tumeurs hypophysaires découvertes après surrénalectomie : pigmentation et ACTHémie élevée. Mais nous avons vu les réserves qui s'imposent à leur sujet. Celles-ci sont illustrées par les cas de 2 malades de Nelson, qui présentaient une pigmentation et un taux élevé d'ACTH plasmatique sans évidence de tumeur. Les autres éléments du syndrome tumoral ne diffèrent pas de la symptomatologie tumorale habituelle.

7) La vérification anatomique de la tumeur a été faite dans 9 observations de cette série.

Résultats :

I carcinome basophile (Montgomery, cas n° I)

4 Adénomes chromophobes (Nelson n° I)
(Salassa n° 2)
(Cassidy) :
(Kernohan et Sayre)

3 adénomes basophiles (Montgomery, n° 2)
(Rees et Bayliss)
(Glenn)

I adénome mixte (Siebenmann)

Soit une seule tumeur histologiquement maligne.

Mais on compte en outre 4 tumeurs anatomiquement étendues :

- l'adénome chromophobe ayant envahi le sinus caverneux (Salassa)
- l'adénome basophile découvert dans le 2ème cas de Montgomery est remarquable par l'absence de parallélisme anatomoclinique, la tumeur soulevant le nerf optique et le chiasma sans entraîner le moindre retentissement oculaire.
- dans le cas de Siebenmann (adénome mixte), c'est la radiologie qui est négative malgré la présence d'une tumeur extensive.
- enfin l'adénome chromophobe rapporté par Kernohan et Sayre.

Il faut également remarquer que les tumeurs chromophobes et basophiles sont en nombre égal.

8) CONCLUSION

Telles se présentent les tumeurs hypophysaires découvertes après surrénalectomie pour Cushing par hyperplasie bilatérale des surrénales.

Leur rareté ne doit pas les empêcher de prendre place dans les aléas de la surrénalectomie, à côté de l'insuffisance surrénale ou de la récurrence du Cushing secondaires à l'intervention.

Il ne faut d'ailleurs pas se faire illusion sur cette rareté qui n'est peut être que le reflet d'une recherche insuffisante.

Leur gravité et les incidences pronostiques et thérapeutiques qu'elles comportent font de ces tumeurs le risque majeur dans les suites de surrénalectomie.

Cliniquement et biologiquement, rien ne permet avant l'intervention de prévoir si ces malades développeront ou non une tumeur hypophysaire ; dans tous les cas rapportés, la selle turcique était normale avant l'opération (sauf dans les cas de Glenn et de Kernohan, où cette recherche n'est pas mentionnée).

L'ACTH plasmatique a été recherché avant surrénalectomie chez 5 malades de Nelson et Coll. et n'a pu être détecté.

Le risque éventuel ne peut pas être calculé en l'absence de statistiques importantes.

Mais nous avons vu qu'il est réel et qu'il doit inciter à surveiller de façon prolongée les surrénalectomisés pour Cushing. En effet, sur 11 tumeurs hypophysaires de cette série, 5 furent des découvertes de radiographie systématique.

Certains auteurs préconisent même la radiothérapie hypophysaire post-opératoire à intervalle régulier (Montgomery) en tenant compte des contre indications éventuelles, notamment psychiques.

Les éléments de surveillance devront porter essentiellement sur :

- l'apparition d'une pigmentation persistante sous corticothérapie.

- la radiographie répétée de la selle turcique (profil et au besoin tomographie de face)
- l'étude des champs visuels.
- et dans la mesure du possible, la recherche de l'ACTH plasmatique.

II°)- TUMEURS DECOUVERTES AVANT TOUTE ACTION SUR LES SURRENALE

Wieth Pedersen (1932): cas inclus par Cushing dans sa série initiale. (1)

Homme de 24 ans.
Syndrome de Cushing avec polyurie polydipsie.
Pigmentation brunâtre des membres inférieurs.
Selle turcique normale.
Céphalées, otalgies, signes d'hypertension.
intra-crânienne précèdent de peu la mort.
Durée de l'évolution : 4 ans.
L'autopsie montra ~~un~~ adénome de 3 ~~cm~~/2,5 de type histologique non vérifié.

Cohen et Dible (1936) (2)

Femme de 50 ans.
Développement d'un syndrome de Cushing associé à des signes tumoraux : céphalées, vomissements, diplopie et crises comitiales.
Pigmentation brune généralisée notée dès le début.
Radiothérapie hypophysaire inefficace.
Mort après 7 ans d'évolution.
Autopsie : carcinome basophile, débordant la fosse pituitaire; métastases hépatiques reproduisant les caractères de la tumeur primitive.

Winjbladh et Nielsen (1939) (3)

Homme de 43 ans.
Syndrome de Cushing avec diabète et forte HTA
Céphalées et troubles oculaires 2 ans après le début.
Selle turcique augmentée de volume et ballonnée.
Exérèse partielle : tumeur soulevant les nerfs optiques et considérée comme un adénome chromophile.
Durée de l'évolution jusqu'à l'opération : 7 ans

Petit Dutailis (1938) (4)

Femme de 25 ans.
Syndrome de Cushing, accompagné au début par une exophtalmie bilatérale.

Selle turcique augmentée de volume.
Amélioration spontanée de 4 ans.
Des céphalées et des troubles oculaires s'installent,
avec majoration des signes radiologiques.
Intervention : exérèse partielle d'un adénome chromophile.

Lisser (1944)

(5)

Femme de 28 ans.
Syndrome de Cushing typique.
Selle turcique "à la limite supérieure de la normale" et ballonnée.
Hypophysectomie partielle amenant une amélioration transitoire
de 1 ans.
Radiothérapie hypophysaire et surrénalienne.
Mort 6 ans 1/2 après l'opération, par hypertension intra-cranienne
et insuffisance cardiaque.
Pas d'autopsie :
Examen histologique du tissu prélevé lors de l'intervention :
adénome chromophile atypique.

Mallgren (1945)

(6)

Femme de 52 ans.
Syndrome de Cushing sévère avec diabète et insuffisance
cardiaque.
Selle turcique agrandie; baisse de l'acuité visuelle.
Radiothérapie hypophysaire sans résultat.
Mort par insuffisance cardiaque après 4 ans d'évolution.
A l'autopsie, tumeur soulevant le chiasma optique : adénome mixte.

Forbes (1947)

(7)

Femme de 43 ans.
Pigmentation faciale et cervicale précédant l'apparition d'un
syndrome de Cushing typique.
Selle turcique augmentée de volume.
Radio et radiumthérapie hypophysaire inefficaces.
Evolution mortelle en 5 ans, avec insuffisance cardiaque.
Intensité de la pigmentation
Autopsie : carcinome chromophile, avec métastases (éosinophiles)
A signaler que l'hypophyse était normale 5 mois plus tôt, lors de
l'implantation de radium : l'auteur pense à la possibilité d'un
adénome préexistant avec transformation maligne.

Feiring et al. (1953)

(8)

Femme de 32 ans.

Tumeur hypophysaire manifestée par des signes d'hypopituitarisme et un syndrome chiasmatique.

Radiothérapie hypophysaire sans résultat.

2 tentatives chirurgicales.

Développement secondaire d'un syndrome de Cushing.

Mort après une évolution de 6 ans.

Autopsie : carcinome chromophile, avec métastases au niveau de l'étage antérieur de la base du crâne et envahissement du lobe frontal droit.

Sheldon et al. (1954)

(9)

Femme de 26 ans.

Syndrôme de Cushing typique, accompagné de céphalées et de troubles visuels, aboutissant en 1 an. une cécité presque totale.

Radio du crâne normale.

Mort après 2 ans d'évolution, lors d'une induction anesthésique.

Autopsie : carcinome basophile avec extension bilatérale aux ganglions de Casser et invasion du sinus sphénoïdal.

Métastases hépatiques.

Doret (1956) 2 cas.

(10)

I Femme de 52 ans.

Troubles oculaires à l'âge de 29 ans:

strabisme, hémianopsie bitemporale s'aggravant jusqu'à la cécité totale.

Selle turcique très ballonnée.

18 ans plus tard, se développe un syndrome sévère avec diabète et troubles mentaux.

Biologiquement : alcalose hypochloremique et hypernatrémique; hypokaliémie probable.

La selle turcique est alors énorme.

Mort par broncho-pneumonie après 5 ans d'évolution du syndrome d'hypercorticisme.

Autopsie : adénome chromophile bénin étendu, comprimant les 2 nerfs optiques.

- II) Homme de 47 ans. (11)
Début par des troubles visuels et oculaires, d'évolution régressive.
Quelques mois plus tard, un syndrome de Cushing apparaît et s'accuse rapidement.
Selle turcique augmentée.
Ablation partielle d'un "adénome hypophysaire malin mixte"
Radiothérapie de complément.
Mort après 2 ans d'évolution, dans un tableau de Cushing caricatural, avec pigmentation brun-noire.
Biologiquement : hyperaldostéronurie.

- Marks (1959) (12)
Femme de 57 ans.
Début par un syndrome purement local :
troubles oculaires, céphalées et selle turcique très élargie.
Trois ans plus tard, un grand syndrome de Cushing s'est développé, avec diabète important, signes oculaires graves, confusion mentale et évolution rapidement mortelle.
Autopsie : tumeur chromophile peu différenciée, ayant largement envahi le sinus caverneux.

- Browne et coll. (1955) (13)
Homme de 48 ans.
Cushing typique, avec diabète important.
Selle turcique augmentée de volume.
Surrénalectomie subtotale.
Mort 4 mois après l'opération, par septicémie.
Autopsie : adénome basophile suspect de malignité, associé à un kyste d'origine crânio-pharyngée.
Particularités biologiques : alcalose, hyper natrémie, hypokaliémie.

- Salassa (1959) 6 cas. (14)
I) Femme de 34 ans.
Syndrome de Cushing modéré datant de 2 ans.
Selle turcique agrandie.
Surrénalectomie bilatérale totale.

Apparition d'une pigmentation rapidement croissante.
Troubles visuels et oculaires.
Exérèse incomplète d'un adénome chromophile ayant envahi le sinus caverneux.
Durée de l'évolution jusqu'à l'opération : 3 ans.

II) Femme de 60 ans. (15)

Syndrome de Cushing modéré datant de 5 ans.
Selle turcique très augmentée, et hémianopsie bitemporale.
Radiothérapie hypophysaire améliorant la vision.
Aggravation du syndrome de Cushing :
Surrénalectomie subtotale en 2 temps.
Mort par embolie pulmonaire.
Autopsie : "large tumeur chromophile".

III) Homme de 42 ans. (16)

Sévère syndrome de Cushing de 1 ans.
Selle turcique déformée, et ombre calcifiée à gauche de la selle.
Atteinte du champ visuel gauche.
Surrénalectomie totale.
Pigmentation addisonienne, rapidement intense.
Céphalées et amaurose.
Exérèse d'un adénome chromophile, suivie d'amélioration de la condition visuelle.
Mort après 5 ans d'évolution.
Autopsie : tumeur hypophysaire maligne avec métastases hépatiques et à la colonne vertébrale.

IV) Femme de 52 ans. (17)

Syndrome de Cushing modéré évoluant depuis 4 ans.
Selle turcique agrandie.
Surrénalectomie subtotale gauche suivie de radiothérapie hypophysaire.
* Majoration des signes radiologiques.
Examen O.R.L. montrant une masse dans le sinus sphénoïdal :
biopsie : adénome chromophile hypophysaire.
Radiumthérapie.
Durée de l'évolution : 4 ans 1/2 jusqu'à l'opération.

V) Homme de 51 ans. (18)

Troubles oculaires, céphalées.
Selle turcique agrandie.

Exérèse partielle d'un large adénome chromophile atteignant le nerf optique gauche. Radiothérapie.

1 an plus tard, apparaît un syndrome de Cushing nécessitant une surrénalectomie subtotale.

Aggravation des troubles oculaires.

Mort après 3 ans d'évolution.

VI) Femme de 31 ans.

(19)

Syndrome de Cushing sévère datant de 10 ans.

Erosion de la selle turcique.

Surrénalectomie totale; cobaltothérapie hypophysaire.

Apparition de céphalées et de troubles visuels à type de syndrome chiasmatique.

Ablation d'un adénome chromophile : vision améliorée.

En cours d'évolution, une pigmentation est notée, modérée mais persistante.

Cassidy (1960)

(20)

Femme de 30 ans.

Pigmentation, accompagnée rapidement des éléments d'un syndrome de Cushing.

Selle turcique déformée.

Pneumoencéphalographie : élévation de la partie antérieure du 3ème ventricule

Radiothérapie hypophysaire inefficace.

Mort après un an d'évolution.

Autopsie : adénome chromophile très peu différencié, envahissant le sinus caverneux et la fosse médiane.

Haugen et Lauken (1960)

(21)

Femme de 51 ans.

Syndrôme de Cushing typique, avec pigmentation de la face et du cou; quelques céphalées.

Selle turcique augmentée.

Radiothérapie hypophysaire : amélioration incomplète et transitoire, suivie d'une aggravation du Cushing (pigmentation intense et généralisée).

Après 3 ans d'évolution : hypophysectomie partielle : carcinome chromophile.

A ces 21 observations, vient s'ajouter celle prise dans le service de notre maître le Professeur De Gennes, que nous rapporterons plus loin en détail.

Il faut également faire mention de quelques cas où la preuve anatomique d'une tumeur hypophysaire a été fournie, mais qui manquent de précision sur la symptomatologie tumorale et en particulier sur la radiologie du crâne :

- un cas de Cushing (1933), concernant un adénome chromophile.
- un cas de Mellgren (1945): adénome chromophile également.

Par contre, quelques observations où la vérification anatomique n'a pas été possible, comportent une symptomatologie locale, oculaire ou radiologique, caractéristique d'une néo-formation hypophysaire, et méritent de prendre place dans cette étude des tumeurs extériorisées de l'hypophyse (4 cas),

ce qui porte à 26 le nombre d'observations de cette série :

Cushing (1932), cas original. (23)

Femme de 23 ans.
Syndrome de Cushing, accompagné de céphalées, douleurs oculaires et diplopie
Selle turcique considérée "comme normale pour l'époque".
Syndrome d'hypertension intra-cranienne nécessitant une décompression subtemporale.
Evolution favorable, vers une guérison grevée de quelques séquelles.

Salassa, 3 cas. (24)

I) Homme de 34 ans.
Sévère Cushing datant de 4 mois.
Agrandissement prononcé de la selle turcique avec "possibilité d'extension au sinus sphénoïdal".
Surrénalectomie subtotale.
Un an plus tard apparition d'une pigmentation addisonienne.
8 ans après l'opération, l'aspect radiologique était inchangé.

II) Femme de 59 ans. (25)

Cushing sévère avec insuffisance cardiaque.

Selle turcique augmentée de volume et plus ou moins détruite.

Surrénalectomie totale.

Mort 3 mois plus tard.

Durée de l'évolution : 7 ans.

III) Femme de 44 ans. (26)

Cushing de 2 ans, avec modifications de la selle turcique (érodée).

Surrenalectomie subtotale.

6 mois plus tard, apparaît une pigmentation foncée.

Mort au cours d'un accès fébrile.

ANALYSE DES PRINCIPAUX ELEMENTS DE CES OBSERVATIONS.-

I) Fréquence.

Nous avons pu en retrouver et en utiliser 26. Mais on conçoit que le nombre réel de ces cas soit plus élevé, comme le montre la statistique de Salassa (déjà citée) qui, pour la seule Mayo Clinic, entre 1945 et 1958, ne comprend pas moins de 12 cas de tumeur hypophysaire extériorisée, sur 122 maladies de Cushing avec hyperplasie surrénalienne.

II) Chronologie d'installation des deux syndromes, tumoral et endocrinien.

A) Dans la majorité des cas, les signes endocriniens ont retenu l'attention les premiers, ou bien les deux syndromes, endocrinien et tumoral, étaient présents au premier examen.

C'est ainsi que sur les 26 cas analysés :

- 13 fois les symptômes d'hypercorticisme précédaient les signes proprement tumoraux.

- Les modifications morphologiques, l'aménorrhée, la prise de poids, l'asthénie s'installent, et le tableau se complète rapidement pour aboutir à un syndrome de Cushing typique. Ce n'est que plusieurs mois après, voire une ou plusieurs années, qu'apparaissent céphalée et troubles oculaires. (3 obs.). (1) (3) (7)

- Dans d'autres cas, c'est l'examen radiologique systématique de la selle turcique qui décèle ses modifications, devant un syndrome d'hypercorticisme installé depuis un temps plus ou moins long. (10 obs.) (5) (13) (14) (15) (16) (17) (19) (24) (25) (26)

- 7 fois la découverte des 2 syndromes fut simultanée : signes d'hypercorticisme et signes tumoraux s'intriquant dès le début. (2) (4) (6) (9) (20) (21) (23).

Lorsque les deux syndromes sont présents dès le début de l'évolution, on peut sans doute conclure à une précession tumorale: tumeur déjà suffisamment développée pour avoir une traduction clinique ou radiologique contemporaine des premiers signes endocriniens. Par contre, la précession endocrinienne ne saurait s'affirmer que sur le plan clinique, en l'absence d'un contrôle radiologique de la selle turcique au début de la maladie.

B) Plus rarement les signes tumoraux furent les premiers en date (6cas)

(8) (10) (11) (12) (18) (22)

Dans 3 observations, une période de rémission clinique entre l'installation des 2 syndromes permet au mieux d'affirmer la précession tumorale; ici, la responsabilité de la tumeur dans le développement du syndrome endocrinien devient évidente, d'autant plus que dans ces cas, l'apparition des symptômes d'hypercorticisme accompagne l'extension des signes tumoraux. Mais la sécrétion d'ACTH n'a pas été recherchée.

(Marks, Doret n° 1, notre observation).

Résumé de l'observation prise dans le service de notre Maître le Professeur de Gennes.

Histoire de la maladie : M. Jean L....., âgé de 42 ans, entre dans le service le 27 Avril 1960.

On ne retrouve rien de notable dans les antécédents personnels et familiaux.

Les premières manifestations pathologiques apparaissent en 1956 : troubles visuels à type de diplopie passagère avec impression de chevauchement des lettres à la lecture; examen ophtalmologique : myopie, baisse de l'acuité visuelle (après correction, 9/10ème à Dr. et 3/10ème à G.), et surtout hémianopsie bitemporale à quadrant supérieur; FO : légère atrophie optique.

Il n'y a aucun signe neurologique, pas de céphalées ni de troubles endocriniens.

La radiographie de la selle turcique montre un léger ballonnement avec effacement de la lame quadrilatère et usure des clinoides postérieures. Le diagnostic de tumeur hypophysaire est alors porté. Une ventriculographie montre l'obturation de la citerne opto-chiasmatique.

Une intervention est pratiquée en 1956 par le Dr. Guillaume: la loge hypophysaire contient un volumineux adénome écartant les nerfs optiques.

Guretage du contenu de l'adénome, dont la coque est extrêmement mince. L'examen histologique (Dr. Bertrand) précise qu'il s'agit d'un adénome hypophysaire chromophile, non suspect de malignité.

Suites opératoires simples : légère agitation, avec polypnée et syndrome polyuropolydipsique transitoires.

Les années 1957 et 1958 sont marquées par une augmentation progressive de poids (68 à 82 kgs.), l'apparition d'une HTA, la maxima passant de 13 à 16, une asthénie variable et des poussées d'œdèmes.

Les examens biologiques pratiqués en 1957 sont sensiblement normaux.

- En 1959, malgré un régime hypocalorique irrégulièrement suivi, le poids passe de 82 à 90 kg. Il s'agit d'une obésité de type androïde, sans amyotrophie des membres. Il n'y a ni vergetures ni pétéchies. La coloration de la peau est normale. La TA est à 21/12. Le malade est fatigué et présente des épisodes pseudo-paralytiques des membres inférieurs, avec des poussées d'œdèmes plus tenaces. Impuissance sexuelle totale. Par contre, on ne note aucun indice d'extension tumorale : pas de céphalées, hémianopsie stationnaire.

Bilan biologique de Mars 1959: dans le sang: Na, 132 mEq/l, K, 3,3 mEq/l.;... Urines : sucre 0, albumine 0, aldostérone 17 gammas, déhydro-aldostérone, II gammas. P.S.P. à 36 et 68 p.100.

Traitement : réserpine et hydrochlorothiazide et potassium: action sur les œdèmes et la TA.

- Fév. 1960, nouvel épisode pseudo-paralytique, avec œdèmes, réagissant au traitement.

Bilan biologique de Mars 1960 : voir tableau.
17 CS élevés, réagissant à la stimulation par l'ACTH (40 u IM) insensibles à la freination par la dexaméthasone (3 mg pendant 5 j.).
Les 17 OH sont très élevés statiquement et augmentent considérablement après stimulation; fait remarquable, ils restent à ce niveau après l'épreuve à la dexaméthasone, alors que la créatinine est inchangée.

ECG : signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Examen ophtalmologique sans changement.

Examen : A l'entrée dans le service :

Obésité relativement modérée, facio-tronculaire, avec comblement des creux axillaires et saillie de l'abdomen, contrastant avec l'amyotrophie considérable des membres à prédominance proximale (quadriceps et deltoïdes++).

Les signes cutanés sont très évocateurs: vergetures larges, pourpres, sur la région hypogastrique, les flancs et la racine des cuisses, les téguments sont uniformément rouges et chauds, surtout au niveau du visage où on remarque en outre une pigmentation sombre assez uniforme, de type

addisonnien, qui atteint aussi les mamelons et plus discrètement le reste du revêtement cutané et également les muqueuses buccales et génitales. Il existe une fragilité vasculaire, avec ecchymoses aux points de piqûres. Pilosité normale.

Examen neurologique : force musculaire très diminuée, due à l'amyotrophie; réflexes ostéo-tendineux et idio-musculaires abolis; il n'y a pas de signe de Babinski, pas de troubles de la sensibilité.

La TA est à 21/13; le coeur rapide et régulier; la respiration accélérée et superficielle.

Le reste de l'examen est normal: thyroïde et testicules normaux; foie et rate non perçus, aires ganglionnaires libres.

De nouveaux examens complémentaires sont entrepris : (Cf.tableau).

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée confirme la baisse de la tolérance glucidique, avec une flèche à 3,06 g/l après 3 heures.

Le test à l'iode radioactif donne une fixation basse : 4 p.100 à la 6ème heure, 8 p.100 à la 24ème heure (pas de traitement ou d'exploration antérieurs par produits iodés)

Hémogramme : 28 Avril 1960: G.R. 4.640.000; V.G. 1,03 G.B.15.600; polyn. neutro. 80 p.100.

- Examens radiologiques : absence de signes de déminéralisation;
- absence d'image anormale des surrénales sur les rétro-pneumo-péritoinés à 2 reprises.
 - les tomographies de la selle turcique montrent une importante destruction qui s'étend surtout en bas et en arrière, mais aussi en avant, érodant la clinoïde antérieure gauche. L'absence de tout signe neurologique, l'absence de céphalées et le caractère stationnaire des troubles visuels constituent un contraste singulier avec ces anomalies radiologiques.

Ainsi est réalisé le tableau très complet d'une maladie de Cushing de haute gravité; une tentative de rétro-pneumo-péritoïne, le 12 Mai 1960 est interrompue par un malaise progressif avec tendance au collapsus et polypnée, cédant provisoirement à la néosynéphrine. Le 17 mai une rechute brutale du collapsus résiste à toutes les tentatives thérapeutiques (hémisuccinate d'hydrocortisone, néosynéphrine, noradrénaline), et le malade meurt en quelques heures.

Autopsie : hypertrophie du myocarde ventriculaire; hyperplasie modérée du cortex surrénal; ramollissement central non hémorragique des 2 lobes temporaux; discrète pancréatite aigüe nécrosante.

Tumeur hypophysaire volumineuse, polycyclique, soulevant en haut le chiasma optique. En bas, elle effondre le plancher sellaire, gagnant le sinus sphénoïdal.

Histologiquement : I zone d'antehypophyse normale.

Tumeur contigüe : épithélioma ante-hypophysaire ("adéno-épithéliome") envahissant les structures péri-hypophysaires; de type chromophobe, associé à un kyste cilié. C'est une tumeur oligochrome amphophile à prédominance acidophile (tumeur maligne de type chromophobe à cellules delta).

En résumé : un homme de 38 ans présente en 1956 des troubles oculaires conduisant à la découverte d'une tumeur hypophysaire sans aucun retentissement hormonal. Le chirurgien retire un adénome chromophobe histologiquement bénin.

Au cours des 3 années suivantes se développe, parallèlement à une obésité progressive, une hypertension artérielle avec poussées oedémateuses et épisodes pseudo-paralytiques, hypokaliémie, et hyperaldostéronurie.

Puis en quelques mois, se constitue le tableau d'une maladie de Cushing sévère et hautement évolutive, avec pigmentation et oedèmes, qui conduira rapidement à une issue fatale. Affirmée déjà par l'examen radiologique, une tumeur hypophysaire largement extensive est confirmée anatomiquement : il s'agit d'une tumeur maligne de type chromophobe à cellules delta.

BILANS BIOLOGIQUES

	I957 Mars 59	Mars 1960	Mai 1960
<u>SANG</u>			
Na (mèq/L.)...	— 132	150	139
K (mèq/L.)....	— 3,3	4,6	2,8
R.A. (vol)....	— —	60	—
Glycémie (g/L.)	0,98 —	1,19	2,02
Corticoïdes (y%)	— —	—	57

URINES

Na (g/24h.)	-	-	0,24	1,15				
Cl (g/24h.)	-	-	1,21	4				
K (g/24h.)	-	-	1,28	1,40				
Aldostérone (y/24 h)	-	17	-	45				
			ACTH 40 (IM)	Hexade cadrol 3mgx5j		ACTH 25mg IV		
17 C.S. (mg/24h)	8,64	-	13,4	17	15	31,5	48	46,8
DHA (mg/24h)	-	-	-	-	-	1,7	-	-
17 OH(mg/24h)	1,77	-	39,6	103,5	100,4	86,5	108	117
Créatinine (g/24h)	-	-	1,27	1,09	1,06	-	-	-

III - Etude symptomatique

Nous envisagerons successivement la symptomatologie périphérique, pigmentation et signes endocriniens, et la symptomatologie tumorale hypophysaire.

A) Symptomatologie périphérique :

1°) Un premier fait clinique frappant est la pigmentation

C'est une mélanodermie de type addisonien, débutant au niveau des parties découvertes, des plis articulaires, des cicatrices, des aréoles des seins. Pigmentation brun-foncée, rapidement généralisée aux téguments et aux muqueuses, et gagnant en intensité au cours de l'évolution.

Nous retrouvons donc là les caractères de la pigmentation que nous avons déjà observés dans les cas survenant après surrénalectomie. Elle est toute fois ici moins remarquable par sa fréquence (12 fois sur 26), que par le fait qu'elle se voit surtout en cas de tumeur maligne.

Certains auteurs en font même un critère de malignité (Haugen et Lauken). Dans la série que nous étudions, on la retrouve effectivement dans 6 cas de tumeurs histologiquement malignes et dans 2 autres cas de tumeurs localement envahissantes.

C'est aussi dans ces cas qu'elle devient particulièrement intense au cours de l'évolution. Mais certaines tumeurs malignes avec Cushing ne présentent pas de pigmentation et ailleurs celle-ci accompagne un adénome.

On peut toutefois conclure que sans être un critère formel de malignité, elle n'en représente pas moins un signe de probabilité très important.

Nous retiendrons donc sa double valeur symptomatique :

- diagnostique, d'autant plus qu'elle est souvent inaugurale (4 fois)
- pronostique, coïncidant même parfois avec une aggravation nette des signes locaux (22) (16)

Quant à sa signification : sa survenue avant ou pendant les poussées du syndrome d'hypercorticisme indique bien qu'il s'agit d'une hypersécrétion hypophysaire.

2°) Syndrome endocrinien

- a) Cliniquement, il ne présente pas de particularités symptomatiques les éléments qui composent habituellement le tableau de la maladie de Cushing sont retrouvés plus ou moins groupés.

Insistons seulement sur l'évolutivité : l'installation des symptômes du Cushing est en général rapide, et va de pair avec la sévérité habituelle du syndrome, dont témoignent les chiffres de la tension artérielle et la fréquence de l'insuffisance cardiaque.

La durée moyenne d'évolution est de 3 ans et demi, contre 7 ans pour les syndromes de Cushing par hyperplasie surrénale simple (mais il faut tenir compte des décès imputables à l'évolution tumorale hypophysaire).

Remarquons aussi la constance des troubles du métabolisme glucidique

- b) L'étude radiologique des glandes surrénales manque presque complètement. Dans les rares cas où elle fut faite, elle montre un aspect d'hyperplasie surrénalienne.
(dans notre obs., pas d'images anormales au RPP)

- c) Biologiquement :

Les dosages hormonaux ont montré l'augmentation de l'excrétion des 17 hydroxycorticoïdes et des 17 cétostéroïdes, ainsi que l'accroissement de cette excrétion sous l'influence de l'ACTH, donc une dépendance sécrétoire qui ne distingue pas ces cas de l'hyperplasie simple des surrénales. L'augmentation des 17 OH est parfois considérable, comme dans notre observation (autant que dans une tumeur maligne de la surrénale).

Les tests de freination sont négatifs, comme il est de règle dans les Cushing évolutifs.

DORET attire l'attention sur un syndrome biologique particulier: alcalose hypochlorémique et hypernatrémique, avec hypokaliémie, se traduisant cliniquement par de la polyuro-polydipsie, des oedèmes, et qu'il rapporte à une hypersécrétion d'aldostérone,

prouvée dans sa deuxième observation.

On retrouve ce syndrome dans 3 autres cas (Brown, Sheldon (Na normal) et de Gennes) ce dernier cas très voisin de l'observation de DORET, avec notamment hyperaldostéronurie.

B) Symptomatologie tumorale.

1°) La symptomatologie tumorale clinique: est dominée par la céphalée et les signes oculaires.

a) La céphalée est presque constamment retrouvée, mais sa signification n'est pas univoque :

- conséquence de l'hypertension artérielle et intégrée dans le tableau de Cushing,

- conséquence de l'hypertension intra-crânienne, à un stade tardif et donc d'intérêt restreint (céphalée généralisée et continue, ne cédant qu'aux solutions hypertoniques intra veineuses).

- d'origine hypophysaire, céphalées frontales, bitemporales, ou sus orbitaires, survenant par crises; on conçoit qu'en dehors des cas typiques elle soit difficile à rattacher à sa cause,

mais dans ces circonstances et en **dépit** de sa rareté (2 observations seulement signalent une telle céphalée hypophysaire), c'est un signe précoce précédant les troubles oculaires, et de grande valeur diagnostique.

Dans d'autres cas, seule son association aux symptômes oculaires permet de la rattacher à une tumeur hypophysaire.

b) Les signes oculaires constituent l'élément clinique le plus important

- on y retrouve les faits habituellement rencontrés dans les cas de tumeurs hypophysaires non sécrétantes:

- la baisse subjective de la vision, traduisant l'atteinte des fibres optiques ou des fibres musculaires au niveau du chiasma ou des nerfs optiques.

L'hémianopsie bitemporale est le signe le plus fréquent; avec la baisse de l'acuité visuelle.

Ces 2 symptômes sont les plus caractéristiques (13 fois sur 26) et les premiers en date (sauf 2 fois); ils demandent à être recherchés systématiquement, car l'atteinte des champs visuels au début peut être latente.

- Les troubles traduisant l'atteinte des nerfs oculomoteurs (dilopsie, paralysie des oculomoteurs), sont généralement plus tardifs et constituent un signe d'extension latérale de la tumeur (8 observations).

Ils suivent cependant de près les premiers troubles visuels, venant confirmer le caractère rapidement extensif de ces tumeurs sécrétantes (2 cas de Salassa, Sheldon, Marks)

On les voit même parfois survenir en même temps que les troubles de la vision.

Ils ont donc une valeur à la fois diagnostique et pronostique : dans une observation de Salassa leur apparition précédait la dégénérescence ; signalons toutefois que dans notre observation, il n'y eut pas d'augmentation des troubles oculaires en dépit de l'aggravation locale.

- Ces troubles sont régressifs si le traitement est mis en oeuvre suffisamment tôt : 4 cas de nette amélioration après exérèse, et 2 après radiothérapie.

- Salassa insiste sur le caractère particulier de certains signes oculaires :

- l'hémianopsie est parfois latérale homonyme,
- l'atteinte du IV et du V se rencontrerait plus souvent dans ces formes de tumeurs hypophysaires.

- Signalons enfin l'amaurose terminale due à l'HIC (oedème rétinien).

2°) Signes radiologiques

Les modifications radiologiques de la selle turcique.

a) Description :

Les aspects réalisés ne diffèrent pas de ceux décrits habituellement dans les tumeurs hypophysaires.

- l'érosion du plancher de la selle turcique est le signe le plus précoce.
- le plus fréquemment rencontré est l'augmentation de volume de la selle dans tous ses diamètres, avec aspect de ballonnement.
- l'usure des clinoides, l'érosion de la lame quadrilatère sont également souvent rencontrés.

b) La valeur symptomatique de la radiologie est double :

- diagnostique :

Retrouvées presque constamment (sauf 2 fois), les modifications de la selle turcique constituent également un signe précoce : lorsque les signes oculaires sont apparus, l'examen de la selle la montre toujours modifiée;

D'autre part, avant l'apparition des troubles oculaires et de la céphalée, les modifications de la selle sont patentes quand elles sont recherchées systématiquement. Elles sont d'ailleurs parfois isolées tout au long de l'évolution.

Une exception mérite d'être signalée : le cas rapporté par Cohen et Dible : carcinome débordant en haut de la fosse pituitaire, extériorisé seulement sur le plan clinique par des céphalées et des troubles oculaires, la radio ne montrait qu'une décalcification de la selle.

- Pronostique :

L'augmentation des dimensions de la selle, la destruction des clinoides, de la lame quadrilatère, du plancher, l'extension au sinus sphénoïdal sont autant d'éléments permettant d'apprécier le développement local de la tumeur.

Ils ne constituent pas toutefois un critère de dégénérescence car certains adénomes impriment à la selle turcique une énorme augmentation de volume. D'autre part on voit des carcinomes (2) (9) ne pas modifier la selle ou très peu.

Dans certains cas, des examens spéciaux peuvent venir préciser l'atteinte ou le refoulement des structures adjacentes : déviation du IIIème ventricule (pneumoencéphalographie (20) (22) déviation de la carotide interne à l'artériographie (14) Mais ces éléments n'ont qu'un intérêt préopératoire;

- Conclusion : on conçoit que l'intérêt réel de la radiologie soit de dépistage, nécessitant la pratique des tomographies de face de la selle, précocément, devant les premiers symptômes d'hypercorticisme.

3°) En conclusion et schématiquement, la symptomatologie locale dépend de l'extension de la tumeur, la première atteinte portant sur la fosse pituitaire érosion du plancher de la selle; puis vers le haut : céphalée hypophysaire et syndrome chiasmatique.

Mais on peut observer de volumineuses tumeurs qui se développent de façon parfaitement latente, comme dans l'observation de Coste, Tissier et Tourneur :

Cushing typique, aucun signe tumoral, selle turcique normale. Autopsie : volumineuse tumeur hypophysaire jaillissant de la selle et s'étalant sur les clinoides postérieures et la surface basilaire.

4°) La recherche de l'ACTH plasmatique manque ici complètement. Dans le seul cas où elle fut effectuée, elle s'est révélée négative (Cassidy).

IV - Caractère anatomique des tumeurs hypophysaires

Sur 23 cas où la preuve anatomique a pu être faite, nous trouvons :

- 4 carcinomes chromophobes,

- 2 carcinomes basophiles,

1 carcinome mixte,

1 adénome basophile " probablement malin" (Browne)

1 tumeur maligne (histologie non précisée, dégénérescence d'un adénome chromophobe. Salassa)

soit 9 tumeurs histologiquement malignes, dont 4 avec métastases extra-crâniennes et une avec métastases intracrâniennes.

2°) - 7 autres tumeurs étaient localement envahissantes :

7 adénomes chromophobes.

3°) - 6 tumeurs extériorisées cliniquement (signes oculaires, céphalées), ou radiologiquement (modification de la selle), sans qu'on puisse parler de malignité sur le plan de l'extension locale ou de l'évolution.

4 adénomes chromophobes,

1 adénomes mixte,

1 adénome dont le type n'a pas été vérifié.

4°) Ces caractères font ressortir :

a) d'abord que les tumeurs sont en majorité chromophobes, contrairement à l'opinion classique qui veut que ces tumeurs ne soient pas sécrétantes.

b) d'autre part, qu'il est très difficile en matière de tumeurs hypophysaires, de séparer le bénin du malin (tableau).

Certains auteurs s'en tiennent au critère histologique mais, en dehors des cas typiques (fréquence des mitoses, polymorphisme cellulaire, cellules géantes multinucléées), ce diagnostic même est difficile.

D'autres tiennent compte de l'extension locale de la tumeur, de l'intégrité de la capsule en particulier, ce qui les conduit à employer le terme " d'adénomes malins ".

C'est pourquoi la plupart des auteurs font intervenir le critère évolutif (réponse plus ou moins favorable à la radiothérapie hypophysaire ou à l'hypophysectomie).

Sur ce plan, on s'aperçoit que les tumeurs classées comme adénomes localement envahissants n'ont guère un meilleur pronostic que les tumeurs histologiquement malignes (cf. tableau).

Il semble donc que la malignité doive être envisagée dans un sens large, tenant compte de la prolifération destructrice et de l'extension régionale de la lésion.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

I) Considérations d'ordre pratique -

A/ Valeur de certains symptômes :

1°) Du point de vue clinique, il faut insister sur la valeur de la pigmentation.

- C'est tout d'abord une valeur de dépistage :

- a - une pigmentation survenant après surrénalectomie pour syndrome de Cushing doit toujours faire penser à une tumeur hypophysaire; nous avons vu en effet sa constance dans cette éventualité et aussi sa précocité (de 2 mois à 1 an après l'opération).

Il est parfois difficile d'éliminer les mélanodermies discrètes pouvant apparaître chez des malades insuffisamment équilibrés; sa persistance sous corticothérapie est alors importante pour le diagnostic; tenir compte également de son intensité et de sa tendance à devenir généralisée.

La pigmentation précède en moyenne de 1 à 4 ans les signes de tumeur hypophysaire, ce qui souligne encore son importance en tant que symptôme d'alarme.

Par contre, elle ne semble pas avoir ici de signification pronostique, (6 adénomes, 1 carcinome).

- b - L'observation d'une pigmentation apparaissant lors d'un syndrome de Cushing, avant toute action sur les surrénales, est également un bon signe de tumeur hypophysaire; une telle association n'a pas été signalée en dehors de ces cas.

Il convient de rappeler ici que parmi 12 cas de " basophilisme hypophysaire " faisant l'objet du rapport initial de Cushing en 1932, 4 comportaient une telle pigmentation (2 cas signalés, correspondant à des tumeurs extériorisées cliniquement (I) (23), les 2 autres étant des adénomes macroscopiquement visibles).

Mais dans les cas observés avant surrénalectomie, la pigmentation est inconstante (13 fois sur 26), et aussi plus variable dans son apparition,

n'ayant précédé les signes hypophysaires que 3 fois, dans les autres cas : 2 fois contemporaines, 5 fois après les modifications radiologiques de la selle, 3 fois terminale . On ne saurait donc lui attribuer qu'une valeur diagnostique d'appoint.

Nous avons vu que sa signification pronostique apparaît plus grande (6 cas de tumeurs histologiquement malignes + 2 cas de tumeurs envahissantes).

2°) Biologiquement -

Un syndrome humoral particulier, comportant une hypokaliémie importante (allant jusqu'à 1,4 mEq dans l'observation de Sheldon), hypochlorémie et hypernatrémie avec augmentation de la réserve alcaline, a été trouvé dans 5 observations.

Deux fois fut mise en évidence une hypersécrétion d'aldostérone (elle ne fut pas recherchée dans les autres cas).

Ces constatations invitent à doser l'aldostérone urinaire dans les syndromes de Cushing présentant un tel syndrome humoral.

Exceptionnels en effet sont les cas de maladies de Cushing où fut décelée une franche hyperaldostéromurie. Il serait intéressant de savoir ce qu'il en est dans les cas de Cushing avec tumeur hypophysaire, et cela d'autant plus que la fréquence de certains signes cliniques dans ces cas (notamment oedèmes, polyurie, HTA permanente), laisse augurer que cette recherche pourrait être fructueuse.

B) Quant au dépistage de ces tumeurs hypophysaires, il repose sur les moyens habituels de détection :

Tomographies de face de la selle, étude des champs visuels, auxquelles il faut ajouter la recherche de l'ACTH plasmatique (qui est malheureusement délicate et non entrée dans la pratique courante).

Il faut donc surtout insister :

- sur le caractère systématique que doivent avoir ces recherches devant tout syndrome de Cushing : nous avons vu que la fréquence de ces tumeurs n'est pas négligeable ; et l'étude des observations montre que la radio-

graphie de la selle turcique, par exemple, n'a pas été faite dans tous les cas : elle manque dans 3 observations, dont une citée, et 2 non signalées (en raison de l'absence de signes tumoraux au cours de l'évolution, mais avec adénome chromophile vérifié anatomiquement).

- et sur l'intérêt de répéter les examens, sans attendre l'extériorisation clinique de la tumeur, (signes oculaires, céphalées).

- le point le plus important de ce problème de dépistage sur lequel nous voulons surtout attirer l'attention concerne les tumeurs susceptibles de se développer après surrénalectomie pour Cushing.

Il est certain que les 12 cas que nous avons pu rassembler ne correspondent pas à la fréquence réelle de ces tumeurs, et seul l'avenir pourra permettre d'établir la proportion de ces cas.

Il semble bien que le risque de voir s'extérioriser une tumeur hypophysaire dans les suites opératoires plus ou moins lointaines ne soit pas négligeable eu égard à la gravité de ces tumeurs.

Une surveillance prolongée s'impose donc dans ces cas (nous en avons vu les éléments, rappelons la constance de la pigmentation). Certains auteurs conseillent même une radiothérapie hypophysaire à intervalle régulier, à titre préventif (Montgomery).

Par ailleurs, il serait bon de peser ce risque dans les indications opératoires pour maladie de Cushing par hyperplasie des surrénales.

II) Considérations d'ordre physiopathologique -

A) Pathogénie de la pigmentation

La pigmentation procède-t-elle directement de l'hypersécrétion d'ACTH, comme le pense Marks, ou témoigne-t-elle d'une stimulation associée de l'hormone mélanotrope (MSH) comme le suggèrent Rees et Bayliss, et Montgomery ?

Les dosages d'ACTH et de MSH dans le sang ou dans la tumeur sont encore trop peu nombreux ou trop incertains pour en décider. Cette dernière fut trouvée

élevée dans le sang dans une seule observation (Nelson), mais sa recherche n'est pas signalée dans les autres cas.

L'ACTH possède une incontestable activité mélanotrope, mais est-elle suffisante pour expliquer le degré d'intensité considérable qu'atteint parfois la pigmentation ?

Quoiqu'il en soit, cette pigmentation est bien liée à une hyperactivité hypophysaire : cela est établi actuellement, et les circonstances de son apparition dans les observations que nous avons étudiées, en rendent bien compte :

- a) sa constance dans les cas de tumeur découvertes après surrénalectomie, et sa précocité (dans les mois qui suivent l'opération) indiquent que la pigmentation témoigne de la sécrétion réactionnelle de l'hypophyse; rappelons que l'ACTH plasmatique a été trouvé élevé dans tous les cas où il fut recherché (sauf un).

La pigmentation est également constante dans tous les cas où les malades ont subi une surrénalectomie, relevant du même mécanisme, (une exception, mais le malade avait eu de la radiothérapie hypophysaire).

- b) dans les autres cas, qu'elle soit inaugurale ou qu'elle survienne parallèlement aux symptômes d'hypercorticisme, elle semble bien accompagner d'hyperpersécrétion hormonale hypophysaire induisant le syndrome de Cushing.

Plus difficile à expliquer est son apparition au stade terminal de la maladie, comme dans 3 observations : peut-être indique-t-elle là une sécrétion accrue d'une tumeur en voie d'extension ou de dégénérescence; ce qui rejoindrait le fait qu'elle s'observe surtout en cas de tumeur maligne et extensive.

- c) D'autre part son caractère rebelle au traitement cortisonique est en faveur d'une néoformation sécrétante autonome et non d'une hypertonie hypophysaire simple.
- d) Du point de vue évolutif, sous l'influence du traitement, l'évolution de la pigmentation est fonction semble-t-il du degré de malignité de la tumeur; en effet les seuls cas où elle disparaît ou diminue après hypophysectomie ou radiothérapie hypophysaire concerne des tumeurs bénignes. Ailleurs elle reste inchangée.

B) Problèmes posés par la précession tumorale ou endocrinienne des symptômes

- a) Lorsque les signes tumoraux précèdent les symptômes d'hypercorticisme, la filiation entre la tumeur hypophysaire et le développement de l'hyperplasie surrénale apparaît certaine. L'évidence est encore plus formelle quand l'évolution comporte deux étapes bien tranchées, l'une tumorale à expression purement locale l'autre endocrinienne, coïncidant après des mois ou des années de rémission clinique, avec une nouvelle extension de la néoformation et sa dégénérescence éventuelle (3 observations). Nous avons eu le privilège de pouvoir vérifier chez notre malade, l'absence de tout hypercorticisme biologique au cours de la période intermédiaire.

De même, lorsque les deux syndromes se font jour en même temps, il est encore vraisemblable d'admettre la précession tumorale et le développement antérieur silencieux de la tumeur jusqu'à extériorisation.

- b) A l'opposé dans un certain nombre de cas, les signes endocriniens ont retenu l'attention les premiers.

Doit-on alors envisager une filiation inverse, une induction de la tumeur hypophysaire par l'hypercorticisme, comme le fait est maintenant bien établi à propos de la lésion de Crooke ?

Mais 2 arguments majeurs s'inscrivent contre cette hypothèse : l'absence de néoformations semblables au cours des hypercorticismes dus à des tumeurs surrénales; et aussi, lorsque la surrénalectomie fut tentée malgré les modifications de la selle turcique, l'extension post-opératoire de l'adénome hypophysaire préexistant (Salassa). Cette dernière constatation est d'ailleurs de nature à nuancer la pathogénie des néoformations reconnues après l'ablation des surrénales : il est vraisemblable qu'il ne s'agit pas toujours d'adénome créé par la surrénalectomie mais plutôt de l'extériorisation d'une tumeur préexistante. Ici le développement de ces tumeurs semble conditionné par un déficit relatif en hormones circulantes, suppression brutale de l'hypercorticisme, responsable d'une hypersécrétion réactionnelle de l'hypophyse. Celle-ci ne serait que le point d'appel de l'extension d'une tumeur préexistante et ne la créerait pas de toutes pièces. Il faut

d'ailleurs remarquer, dans ces cas développés après l'ablation des surrénales, que la qualité de l'équilibre hormonal post-opératoire n'intervient pas dans l'apparition des tumeurs hypophysaires.

- C) La majorité des observations présentées concernaient des tumeurs chromophobes qui sont pourtant réputées inactives.

Mais Russfield a montré que certaines cellules chromophobes étaient susceptibles de sécréter diverses stimulines, dont l'ACTH, et les techniques modernes y ont mis en évidence une structure histologique analogue à celle des cellules basophiles, avec granules sécrétoires.

Les tumeurs hypophysaires chromophobes avec syndrome de Cushing, apportent sur le plan clinique une confirmation à ces notions.

D) Pathogénie de l'hyperaldostéronisme -

Les signes cliniques évoquant un syndrome d'hyperaldostéronisme sont de constatation assez courante au cours des maladies de Cushing, mais non spécifiques; il s'agit de l'asthénie, des oedèmes, de la polyurie, de l'HTA permanente. Plus caractéristiques sont les paresthésies, les paralysies épisodiques (notre observation).

Les données biologiques du syndrome, essentiellement l'hypokaliémie avec hyperkaliurie, l'hypernatrémie avec alcalose, sont présentes également à quelques degrés dans 10% environ des maladies de Cushing.

Par contre exceptionnels sont les cas de syndromes de Cushing où fut décelée une franche hyperaldostéronurie. Elle fut mise en évidence 2 fois seulement dans les observations que nous avons étudiées.

Le 2ème cas rapporté par Doret (II) comportait des oedèmes, une hypokaliémie modérée (jusqu'à 3 mEq), et une hyperaldostéronurie importante, à 36,4 gammas/24 h. Nos propres constatations sont très voisines : oedèmes, accès pseudoparalytiques, hypokaliémie jusqu'à 2,8 mEq, hyperkaliurie relative, hyperaldostéronurie à 17, puis à 45 gammas/24 h.

Comment expliquer l'hypersécrétion d'aldostérone dans ces cas ?

L'hypothèse d'un hyperaldostéronisme secondaire paraît exclue : l'hypokaliémie si elle était la conséquence de l'hypersécrétion des gluco-corticoïdes, devrait diminuer et non majorer les taux de sécrétion et d'élimination de l'aldostérone.

Il s'agit donc d'un hyperaldostéronisme primaire, dont on ne peut tenir pour responsable la sécrétion accrue d' ACTH, si l'on accepte la théorie généralement admise de l'indépendance sécrétoire de l'hormone minéralotrope vis-à-vis de l'ACTH.

Peut être faut-il invoquer alors un retentissement des tumeurs sur la région hypothalamique ? Farrell a suggéré l'existence d'un principe de nature lipidique, situé dans la région épiphysaire et qui stimulerait ou inhiberait suivant les espèces la sécrétion d'aldostérone. On peut penser qu'une néoformation puisse exciter ou détruire ce centre et ainsi déclencher la sécrétion d'aldostérone. Cette hypothèse mériterait d'être approfondie :

Dans les 4 observations de cette série pouvant valablement évoquer une hypersécrétion d'aldostérone, il s'agissait de tumeurs extensives (Doret cas n°1, Sheldon; Browne; Cassidy). Et les 2 cas où l'hyperaldostéronurie fut mise en évidence étaient dus à des tumeurs malignes (Doret, cas n°2, notre observation).

	HISTOLOGIE	Métast.	Extension locale	S. Ocul.	ST	Pigment.	Evolution sous RXthérapie
Cohen Dible	Carcinome baso- phile atypique	hépatiques	—	Diplopie	Décalc.	++	Amélioration transitoire
Forbes	Carcinome chromophobe	hépatiques	—	0	Augm.	++	+ 4 mois après
Feiring	Carcinome chromophobe	Etage antérieur base du crâne et envahissement du lobe fron- tal droit		Syndr. chiasmati- que.			Pas d'amélior.
Sheldon	Carcinome basophile	hépatiques	Bilatérale aux ggs de Gasser et sinus sphénoïdal	Scotomes Cécité	N		
Doret Cas 2	Carcinome mixte (adénome Hy malin mixte)	0	Base du crâne infiltrée	Hémianopsie Diplopie	Augm. érosion	+	Opér. + RX Pas d'amélior. + 14 mois après
Haugen & Lauken	Carcinome chromophobe	0	—	0	Augm.	++	Amélior. transitoire
Salassa 1 Cas	T. maligne chromophobe	hépat. et colonne vertébrale		Amaurose Atteinte du Oculomoteur	érosion	+	Opér. + Cobalt Amélior. icope et transitoire + 2 ans après

	HISTOLOGIE	Métast.	Extension locale	S. Ocul.	ST	Pigment.	Evolution sous RXthérapie
Browne	Adénome basophilique suspect de malignité	0	érosion du sphénoïde sinus caverneux repoussé.	0	Augm. usure clinoides		
de GENNES	Adéncépthéliome chromophile	0	Soulevant le chisme effondrant le plancher.	Hémianopsie Diplopie Baisse de l'acuité	Augm. Destruct.	++	Opér. Pas d'amél. ni d'aggrav. Survie 4 ans
Marks	T. chromophile peu différenciée	0	Sinus caverneux	Fr. oculaires	très augm.		
Doret 1er cas	Adénome chromophile bénin	0	Région sylvienne et comprime les nerfs optiques	nystagmus Strabisme Hémianopsie Cécité	Enorme		
Cassidy	Adénome chromophile très peu différenciée	0	Sinus caverneux et fosse médiane		Déformée	++	+ post Opératoire.
Salassa 1	Adénome chromophile	0	Sinus caverneux	Hémianopsie homonyme	Augm.	+	Amélioration
2	Adénome chromophile	0	Sinus sphénoïdal	0	Destruct. clinoides		Pas de changement
3	"	0	N optique G	Champ visuel + Goul. mot.	Augm.	+-	Amélioration transitoire + 2 ou 5 mois après

C O N C L U S I O N

1°) Nous avons rassemblé les observations de la littérature comportant un syndrome de Cushing associé à une tumeur extériorisée de l'hypophyse, association rare mais non exceptionnelle.

2°) Ces tumeurs peuvent s'observer après surrénalectomie pour syndrome de Cushing, ou avant toute action sur les surrénales :

A) La possibilité de développement d'une tumeur hypophysaire après surrénalectomie pour syndrome de Cushing est démontrée par 12 cas indiscutables, dont 9 ont été vérifiés anatomiquement. L'existence d'une pigmentation de type addisonien, résistante à la corticothérapie, est constante dans ces cas et constitue un symptôme d'alarme essentiel.

Le dépistage de ces tumeurs repose sur :

- l'étude radiologique de la selle turcique,
- l'examen des champs visuels,
- et si possible la recherche du taux d'ACTH plasmatique, qui s'est montré élevé dans tous les cas où il fut recherché.

Ces néo-formations, bien que rares, n'en constituent pas moins un risque important de la surrénalectomie, risque qui :

- mérite d'être pesé dans les indications opératoires,
- impose une surveillance prolongée de ces malades par des examens orientés vers la sphère hypophysaire, car ces tumeurs peuvent ne s'extérioriser que fort tard, (jusqu'à 8 ans)
- rend souhaitable l'avènement d'une médication inhibitrice hypophysaire efficace.

B) Les tumeurs découvertes avant toute action sur les surrénales peuvent se manifester après les signes endocriniens, ou en même temps qu'eux, ou encore les précéder (cette dernière éventualité étant la moins fréquente).

La pigmentation est ici fréquente, mais non constante; elle possède une indéniable valeur pronostique, en faveur d'une tumeur maligne ou extensive.

Le syndrome d'hypercorticisme ne comporte pas d'éléments spécifiques et se distingue seulement par la rapidité de son développement et sa gravité habituelle.

La symptomatologie tumorale clinique est dominée par la céphalée et les troubles oculaires; la radiologie demeurant l'élément majeur du diagnostic.

Enfin on doit tenir compte, dans la notion de malignité de ces tumeurs, à côté du critère histologique, de la capacité prolifératrice locale.

3°) La discussion des observations nous amène à insister sur deux ordres de faits :

- du point de vue pratique, sur l'importance de la pigmentation qui a une valeur diagnostique et pronostique;
sur la nécessité des examens hypophysaires répétés au cours des syndromes de Cushing, spécialement après surrénalectomie.
- du point de vue physiopathologique,
- la pigmentation est d'origine hypophysaire
- Un syndrome d'hyperaldostéronisme clinique et biologique est manifeste dans 5 observations; il est peut-être du à l'action d'une tumeur extensive sur le centre hypothalamique de sécrétion de l'aldostérone.
- du point de vue anatomique, il s'agit de tumeur en majorité chromophobes, confirmant la possibilité d'activité sécrétoire de ces néoformations.

B I B L I O G R A P H I E

- Beaulieu (E.E) Les hypercorticisismes surrénaliens, Masson, ed. Paris, 1956
- Bergstrand (H) Luteinisierung der ovarien...
Virchows Arch. f. path. Anat., 293, 413, 1934
- Bric aire (H) R. Tourneur, L. Moreau, J. Leprat, J. Schrub et A. Kochnevis
Maladie de Cushing par tumeur maligne de l'hypophyse. Bull. et mém.
de la Soc. Méd. des Hop. de Paris : n° 5-6, 185, 1961
- Browne et coll. Ciba Foundation Colloquia on Endocr. 8, 505, 1955
- Cassidy (C.E) Metabolism, 9, n°12, 1139, 1960
- Cohen (H) et Dible (J.H) Brain, 59, 395, 1936
- Coste F , Tissier M , Tourneur R Sem. des Hop., 23, 1331, 1947
- Cushing H, Bull. Johns Hopkins Hosp. , 50, 137, 1932
Cushing H. Arch. Intern. Med. 51, 487, 1933
Doret J.P La Sem. des Hop., 32, n° 57, 2921, 1956
- Encyclopédie médico-chirurgicale : Endocrinologie
- Farrel G. Acta Endocrinol. Supplément 50 (L), P.57, juillet 1960
- Feiring E.H et coll. J. Neuropath. Exper. Neurol. , 12, 205, 1953
- Fitzpatrick. Th. B. et coll. The New England J. of Med. 263, n°9, 430, 1961
- Forbes W. J. Path. and Bact., 59, 137, 1947
- Fuller et Russel Lancet 2, 181, 1936
- Haugen H.N et Loken A.C Journal of Clin. End and Metab. 20, n°2, 173, 1960
- Kernohan and Seyre Tumors of the Pituitary Gland and Infundibulum, Washington, 1956
- Lisser H.J. Nerv. Mental Dis. 99, 727, 1944
- Marks V. Acta Endocrinol. 32, n°4, 527, 1959
- Mellgren Acta Path. Microbiol. Scand. suppl. 60, I, 1945
- Montgomery D.A.D. et coll. Lancet, n° 7105, 707, 1959
- Nelson D.H. et coll. New England J. Med. 259, 161, 1958
- Nelson D.H. Meaking J.W., Thorn G.W Ann. Inter. Med., 52, n°3, 560, 1960
- Petit Dutailis Rev. Neurol. 70, 1938, 58
- Rees J.R and Bayliss R.I.S Proc. Roy. Soc. Med., 52, 256, 1959
- Salassa R.M. et coll., J. Clinic Endocrin. 19, n°12, 1523, 1959
- Sheldon W.H. Golden A., Bondy P.K Amer. J. of Med. 17, n°1, 134, 1954
- Siebertmann R.E. Schweitz. Ztschr. allg. Path. , 18, 1189, 1955
- Wijnbladh H.J and Nielsen A.E, ACTA Chir. Scand. 82, 125, 1939

Vu, le Président de Thèse,
Professeur DE GENNES

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V •
Téléphone : ODÉon 58-90